

# Intoxicação óssea por alumínio na doença renal crônica

## Aluminum Intoxication in Chronic Kidney Disease

### Autores

Rodrigo Bueno de Oliveira<sup>1</sup>   
 Felype Carvalho Barreto<sup>2</sup>   
 Lucas Acatauassu Nunes<sup>3</sup>   
 Melani Ribeiro Custódio<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Nefrologia, Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Paraná, Complexo do Hospital de Clínicas, Serviço de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

### 1. DIAGNÓSTICO DA INTOXICAÇÃO ÓSSEA POR ALUMÍNIO

1.1 O diagnóstico da intoxicação óssea por alumínio (Al) deve ser baseado na suspeita clínica e posterior confirmação laboratorial e/ou histológica (Evidência).

1.2 O diagnóstico laboratorial da intoxicação óssea por alumínio é confirmado pela presença de níveis séricos elevados de Al (> 100 µg/L) ou teste de desferroxamina (DFO) positivo (Al pós - Al pré DFO ≥ 50 µg/L) (Evidência).

1.3 Considerar o teste de DFO como falso positivo associado ao contexto de níveis séricos de ferritina < 100 ng/mL, ou falso negativo se > 500 ng/mL (Opinião).

1.4 Na impossibilidade de ser realizado o teste de DFO, ou na suspeita de resultado falso negativo, a biópsia óssea está indicada (Opinião).

1.4.1 Valores maiores que 30% da superfície trabecular recoberta por Al é o padrão ouro para o diagnóstico de intoxicação óssea por esse metal (Evidência).

1.5 A sobrecarga de alumínio em pacientes com DRC E5D deve ser monitorada a cada 6 meses, por dosagem sérica, ou teste de DFO quando indicado (Opinião).

### 2. TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO ÓSSEA POR ALUMÍNIO

2.1 O tratamento da intoxicação óssea por Al independentemente da modalidade dialítica, deve ser feito com mesilato de desferroxamina (DFO), na dose única

de 5 mg/kg/semana, por via intravenosa, durante 30 a 60 minutos, por um período de 6 meses (Evidência).

2.1.1 A pacientes em hemodiálise, a DFO deve ser administrada após o término da primeira ou segunda sessão de hemodiálise da semana (Opinião).

2.1.1.1 A pacientes com níveis séricos de alumínio > 100 µg/L, a DFO deve ser administrada 5 horas antes do início da primeira sessão de hemodiálise da semana (Opinião).

2.1.2 A pacientes em diálise peritoneal, a DFO deve ser administrada por via intravenosa, fora do período de diálise (cavidade abdominal vazia) (Opinião).

2.1.2.1 Em diálise peritoneal automática (DPA), a DFO deve ser administrada 5 horas antes do início da diálise (Opinião).

2.1.2.2 Em CAPD, a diálise só deve ser reiniciada após um mínimo de 5 horas do término da administração da DFO (Opinião).

2.2. A DFO deve ser interrompida na ocorrência de eventos adversos graves, como distúrbios visuais e/ou auditivos, alergia atribuída ao medicamento, ou infecções oportunistas (Evidência).

2.3. Um mês após o ciclo de tratamento de 6 meses, deve-se realizar um novo teste de DFO para avaliar a resposta terapêutica. Em caso de resultado ainda positivo, o paciente deverá receber novo ciclo de tratamento (Opinião).

Data de submissão: 28/06/2021.

Data de aprovação: 02/07/2021.

**Correspondência para:**  
 Rodrigo Bueno de Oliveira.  
 E-mail: rbo@unicamp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S110>

### 3. PREVENÇÃO DA INTOXICAÇÃO ÓSSEA POR ALUMÍNIO

3.1 A prevenção da intoxicação por Al se faz pela redução da exposição do paciente a fontes conhecidas de Al (Evidência).

3.2. Os quelantes de fosfato à base de Al devem ser proscritos aos pacientes com DRC E3-5D (Evidência).

3.3 A prescrição de medicamentos com Al na composição, em especial formulações intravenosas, deve ser evitada (Opinião).

3.4 A concentração de Al na água tratada para hemodiálise deve ser inferior a 3 µg/L (Evidência).

### RACIONAL

Os efeitos tóxicos do alumínio (Al) em pacientes com DRC avançada foram descritos há mais de 45 anos, expressos por encefalopatia e doença óssea graves<sup>1,2</sup>. Com os esforços para reduzir a exposição de pacientes com DRC ao Al, como o controle dos seus níveis na água para diálise e a substituição de quelantes de fosfato à base de Al por sais de cálcio, observou-se redução expressiva de casos de intoxicação<sup>3</sup>. Atualmente, muitos autores acreditam que essa condição esteja limitada a contaminações esporádicas do dialisato, uso inadvertido de quelantes de fosfato à base de Al ou exposições ambientais esporádicas<sup>4,5</sup>.

Se por um lado o achado de pacientes com sintomas manifestos de intoxicação por Al tornou-se evento incomum, por outro o acúmulo de Al em tecido ósseo parece ser evento ainda frequente em nosso meio, com dados nacionais revelando alta prevalência ao longo das últimas décadas<sup>6-8</sup>.

Um estudo multicêntrico identificou 2.507 biópsias ósseas de pacientes com indicações clínicas, radiológicas ou laboratoriais de doença óssea. Foram diagnosticadas prevalências de intoxicação óssea por Al de 61,3% entre 1985-1990; 38,7% entre 1991-1996; e 42,4% entre 1997-2001. Dentre as amostras de tecido ósseo provenientes do Uruguai também se observou elevada prevalência de intoxicação óssea por Al ao longo das décadas (42% a 27%)<sup>6</sup>.

O Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas (Rebrabo) analisou dados clínicos, laboratoriais e histológicos de 260 pacientes com DRC no período de agosto de 2015 a março de 2018, seguidos por um período médio de 21 meses. Em um total disponível de 171 amostras de tecido ósseo encontrou-se em 65 (38%)

pacientes mais de 30% da superfície das trabéculas ósseas recobertas por Al. Os autores não observaram diferenças significativas na prevalência de intoxicação óssea por Al entre os diferentes tipos de osteodistrofia renal, ou em desfechos clínicos como fraturas ósseas, hospitalização ou morte<sup>7</sup>. Uma interpretação possível é que as manifestações clínicas estejam atenuadas a ponto de impactar desfechos captados em estudos de curto ou médio tempo de seguimento.

Sabe-se que o acúmulo de Al leva a distúrbios da hematopoiese e da mineralização óssea. Por exemplo, Rao et al. observaram menor resposta ao tratamento com eritropoietina em 18 pacientes em hemodiálise com alta deposição de Al em frente de mineralização<sup>9</sup>. O Al também pode se acumular nas paratireoides e causar interferência na atividade dos receptores de cálcio e na síntese e liberação do paratormônio, com consequências sobre o tecido ósseo<sup>10,11</sup>.

Devido a essas evidências<sup>6-11</sup>, sugere-se que o acúmulo de alumínio em tecido ósseo de pacientes com DRC em diálise seja ativamente investigado em nosso meio a cada 6 meses. No entanto, ainda não está claro qual é o papel de testes aplicados como rotina (teste de desferroxamina, biópsia de tecido ósseo e dosagem sérica isolada de Al), por exemplo, naqueles pacientes com pequenas elevações dos níveis séricos de Al<sup>12,13</sup>.

No estudo Rebrabo, o diagnóstico de intoxicação óssea por Al foi um achado não esperado em cerca de metade dos casos. Embora a suspeita clínica de acúmulo de Al feita pelo nefrologista tenha resultado em um teste diagnóstico frágil (sensibilidade, 54%; especificidade, 65%), identificou-se que o gênero feminino, a realização prévia de paratireoidectomia e o tratamento por hemodiálise foram preditores independentes de acúmulo por Al em tecido ósseo<sup>7</sup>. Os preditores "paratireoidectomia" e "tratamento por hemodiálise" poderiam ser interpretados como maior tempo de DRC e maior exposição a fontes contendo Al, respectivamente.

Classicamente, a suspeita clínica da intoxicação óssea por Al deve ser levantada pela presença de miopatia proximal, dores ósseas, marcha "em pinguim" e fraturas, particularmente se houver história de exposição ao metal. Um estudo americano avaliou a frequência de detecção anormal de níveis séricos de Al em milhares de pacientes em diálise ao longo de três anos. Os autores observaram que apenas 2,1% a 2,5% das amostras encontravam-se fora dos valores de normalidade. Acredita-se que, apesar de os níveis séricos não refletirem bem a exposição

crônica ao Al ou a carga tecidual, poderiam ter maior utilidade no contexto de exposição recente ou naqueles pacientes com manifestações clínicas de intoxicação<sup>12,14</sup>.

Kausz et al. estudaram a relação entre níveis plasmáticos de Al e doença óssea relacionada ao acúmulo de Al em pacientes assintomáticos em diálise. Tendo como referência um valor plasmático acima de 40 µg/L, os autores observaram sensibilidade de 65,2% e especificidade de 76,7% para o diagnóstico de doença óssea adinâmica relacionada ao acúmulo de Al<sup>13</sup>. Embora historicamente o acúmulo de Al em tecido ósseo esteja relacionado a doença óssea de baixa remodelação (osteomalácia e doença óssea adinâmica), dados recentes do estudo Rebrabo revelaram acúmulo de Al em todas as formas de osteodistrofia renal<sup>17</sup>.

A DFO é um medicamento usado para o diagnóstico e tratamento da intoxicação por Al desde 1980<sup>15</sup>. Apresenta elevada afinidade com ferro e Al, mobilizando esses metais a partir dos depósitos tissulares e da transferrina. A desferroxamina liga-se ao alumínio formando o composto hidrossolúvel denominado aluminóxamina ( $C_{23}H_{45}AlN_6O_8$ ; peso molecular = 584,6 g/mol), que é passível de remoção através das membranas biológicas e artificiais, como a membrana peritoneal e os capilares para hemodiálise<sup>16-18</sup>.

O uso da DFO como teste diagnóstico para intoxicação óssea por Al pode ser feito no caso de suspeita clínica de intoxicação, exposição aguda ou crônica a fontes de Al e antes da realização da paratireoidectomia. O teste consiste em realizar duas coletas de sangue em jejum, para determinação dos níveis séricos de Al, sendo a 1ª e a 2ª coletas realizadas antes da 1ª e da 2ª sessões de hemodiálise da semana, respectivamente. Após o término da 1ª sessão de hemodiálise, infundir por via intravenosa a DFO (5 mg/kg, diluídos em 100 mL de solução glicosada a 5% ou fisiológica a 0,9%, durante 60 minutos). O resultado do teste é considerado "positivo" quando a diferença (delta) da concentração sérica de Al entre as duas dosagens for > 50 µg/L<sup>19,20</sup>. Para pacientes em diálise peritoneal, o teste de DFO deve ser realizado também com duas coletas de sangue separadas por intervalo de 5 horas, com a cavidade abdominal vazia<sup>21</sup>.

O teste de DFO, interpretado de acordo com os níveis séricos de paratormônio e estoques de ferro, apresenta boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da intoxicação óssea por Al<sup>19,22</sup>. Um teste positivo combinado com um nível sérico de paratormônio < 150 pg/mL tem valor preditivo positivo de 80% para

doença óssea relacionada ao Al, ao passo que um teste positivo combinado com paratormônio < 650 pg/mL apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 86%<sup>20</sup>. Resultados falso-positivos podem ser devidos à contaminação da amostra por Al, portanto deve-se usar tubo seco livre desse metal e utilizar como metodologia de análise a espectrofotometria de absorção atômica, com forno de grafite. Resultados falso-negativos podem ocorrer em pacientes em diálise com sobrecarga de ferro. Deve-se considerar o teste de DFO como falso-positivo se os níveis séricos de ferritina forem < 100 ng/mL, ou falso-negativo se > 500 ng/mL<sup>19,20</sup>. Por isso, em pacientes com forte suspeita clínica de intoxicação óssea por Al e teste de DFO negativo é recomendável a realização de biópsia óssea<sup>19</sup>.

A biópsia de tecido ósseo corada por solocromo-azurina e Perls para afastar a presença de depósitos de ferro representa o padrão ouro para o diagnóstico de intoxicação óssea por Al<sup>19,23,24</sup>. No entanto, o valor de corte da porcentagem de superfície trabecular óssea recoberta por Al para o diagnóstico de intoxicação óssea por Al é controverso, variando de > 0% a >20%<sup>19,20</sup>. No Brasil, especialistas e pesquisadores consideram a presença igual ou maior que 30% da superfície óssea trabecular recoberta por Al como critério diagnóstico<sup>19</sup>.

A dose de DFO recomendada para o tratamento da intoxicação óssea por Al é de 5 mg/kg, uma vez por semana, ao término da 1ª sessão de hemodiálise da semana, por um período variável de 3 meses a 1 ano, dose cuja efetividade é semelhante à de doses mais elevadas, com a vantagem de ser associada a menos efeitos colaterais<sup>25-28</sup>. Nos pacientes submetidos à diálise peritoneal, a administração de DFO pode ser feita por via intravenosa ou intraperitoneal, na mesma dose e frequência preconizadas para os pacientes em hemodiálise<sup>19</sup>. A infusão intravenosa deve ser feita lentamente, durante 60 minutos, fora do período de diálise (cavidade abdominal vazia). A diálise só deve ser reiniciada após um mínimo de 5 horas após o término da administração da medicação. De modo geral, a DFO é bem tolerada, porém não destituída de efeitos colaterais. Vários estudos relataram retinopatia, ototoxicidade, neurotoxicidade aguda dose relacionada, exacerbação da encefalopatia por Al, reações anafiláticas e maior suscetibilidade a infecções oportunistas, principalmente mucormicose e por *Yersinia enterocolitica*<sup>29-31</sup>. A ferrioxamina constitui nutriente para os microrganismos que utilizam ferro em seu metabolismo. Observou-se, experimentalmente,

que a presença de ferrioxamina aumenta a taxa de proliferação de *Rhizopus* e reduz a eficácia terapêutica da anfotericina B<sup>32</sup>. Durante o tratamento com DFO, a exacerbação do hiperparatireoidismo secundário pode ser observada devido à retirada do Al dos vários tecidos do organismo, principalmente paratireoides e osso<sup>33,34</sup>. O controle do tratamento pode ser feito por meio do teste de DFO ou da biópsia óssea<sup>35-37</sup>.

A prevenção da intoxicação óssea por Al é composta por medidas de redução da exposição do paciente a fontes de Al, como não prescrever quelante de fosfato à base de Al em pacientes com DRC moderada, avançada ou em diálise, evitar a prescrição de medicamentos com alumínio em sua composição, em especial em formulações intravenosas, e manter baixa a concentração de Al na água tratada para hemodiálise (< 3 µg/L).

Medicamentos e alimentos contaminados no processo de preparo são possíveis fontes de exposição ao Al. Os medicamentos receitados com frequência para pacientes em diálise (por exemplo, dipirona, eritropoietina e sulfato de ferro), podem conter Al, especialmente na forma intravenosa<sup>38</sup>. O impacto dessa contaminação é desconhecido. Quanto à alimentação e absorção de Al pelo trato gastrointestinal, dados em indivíduos saudáveis revelam que pequenas quantidades (0,06-0,1%) são absorvidas de fontes alimentares. Os fatores que podem influenciar a absorção e sua biodisponibilidade giram em torno de compostos que se ligam ao Al na luz intestinal, acidez gástrica e dureza da água consumida. Pacientes com doença celíaca podem ter permeabilidade intestinal aumentada para Al e, assim, desenvolver doença óssea relacionada ao Al<sup>39-41</sup>.

Por fim, estudos têm demonstrado que, mesmo com sistemas atuais de tratamento de água para hemodiálise, pequenas e frequentes exposições ao Al podem ser comuns<sup>42-45</sup>. Em muitos países, inclusive no Brasil, o limite de segurança aceitável para a concentração de Al na água para hemodiálise é de 10 µg/L (no Brasil, a frequência desse controle é semestral)<sup>46</sup>. Autoridades médicas no assunto recomendam que o nível aceitável deveria ser reduzido para menos de 2-3 µg/L, e com controles de qualidade da água mais frequentes<sup>42-45</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med*. 1976 Jan 22;294:184-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM197601222940402>
- Mahurkar SD, Salta R, Smith EC, Dhar SK, Meyers Jr L, Dunea G. Dialysis dementia. *Lancet*. 1973 Jun 23;1(7817):1412-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91740-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91740-6)
- Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jan 1;11(3 Suppl 3):111-20. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.suppl.3.111>
- Malluche HH. Aluminium and bone disease in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Mar 1;17(2 Suppl 2):21-4. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl.2.21>
- Seidowsky A, Dupuis E, Druke T, Dard T, Massy ZA, Canaud B. Aluminic intoxication in chronic hemodialysis. A diagnosis rarely evoked nowadays. Clinical case and review of the literature. *Nephrol Ther*. 2018 Feb;14(1):35-41. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.04.002>
- Araújo SMHA, Ambrosioni P, Lobão RRS, Caorsi H, Moysés RMA, Barreto FC, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl*. 2003 Jun 1;63 Suppl 85:S54-6. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s85.13.x>
- Carbonara CEM, Reis LMD, Quadros KRS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies - REBRABO. *Braz J Nephrol*. 2020 Jan 20;42(2):138-46. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0045>
- Meira RD, Carbonara CEM, Quadros KRS, Santos CUD, Schincariol P, Pêsoa GS, et al. The enigma of aluminum deposition in bone tissue from a patient with chronic kidney disease: a case report. *Braz J Nephrol*. 2018 Apr-Jun;40(2):201-5. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3882>
- Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med*. 1993 Jan 21;328(3):171-5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199301213280304>
- Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Barreto S, Gómez C, Fernández-Coto T, Braga S, et al. Effect of aluminium load on parathyroid hormone synthesis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Apr 1;16(4):742-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.4.742>
- Felsenfeld AJ, Machado L, Bover J, Trinidad P, Rodriguez M. Effect of aluminium on the development of hyperparathyroidism and bone disease in the azotaemic rat. *Nephrol Dial Transplant*. 1993 Jan 1;8(4):325-34. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a092465>
- Jaffe JA, Liftman C, Glickman JD. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 Aug 1;46(2):P316-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.04.020>
- Kausz A, Antonsen JE, Hercz G, Pei Y, Weiss NS, Emerson S, et al. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999 Oct 1;34(4):P688-93. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70394-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70394-X)
- van Landeghem GF, D'Haese PC, Lamberts LV, Djukanovic L, Pejanovic S, Goodman WG. Low serum aluminum values in dialysis patients with increased bone aluminum levels. *Clin Nephrol*. 1998 Aug;50(2):69-76.
- Ackrill P, Ralston AJ, Day JP, Hodge KC. Successful removal of aluminum from patients with dialysis encephalopathy. *Lancet*. 1980 Sep 27;2(8196):692-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92728-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92728-2)
- PubChem [Internet]. Compound summary. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2020 May 26]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aluminoxamine>
- Molitoris BA, Alfrey AC, Alfrey PS, Miller NL. Rapid removal of DFO-chelated aluminum during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int*. 1988 Jul;34(1):98-101. <https://doi.org/10.1038/ki.1988.150>
- Hercz G, Salusky IB, Norris KC, Fine RN, Coburn JW. Aluminum removal by peritoneal dialysis: intravenous vs. intraperitoneal deferoxamine. *Kidney Int*. 1986 Dec;30(6):944-8. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.277>
- Barreto FC, Araújo SMHA. Aluminium intoxication in chronic kidney disease. *Braz J Nephrol*. 2011;33(Suppl 1):21-5. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000500006>

20. D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG, LEMONIATO E, Digenis P, Sotornik I, et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant*. 1995 Oct;10(10):1874-84. <https://doi.org/10.1093/NDT/10.10.1874>
21. Verpooten GA, D'Haese PC, Boelaert JR, Becaus I, Lamberts LV, De Broe ME. Pharmacokinetics of aluminexamine and ferrioxamine and dose finding of desferrioxamine in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1992 Jan 1;7(9):931-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/7.9.931>
22. Huang JY, Huang CC, Lim PS, Wu MS, Leu ML. Effect of body iron stores on serum aluminum level in hemodialysis patients. *Nephron*. 1992;61(2):158-62. <https://doi.org/10.1159/000186864>
23. Fernandez-Martin JL, Menéndez P, Acuña G, Canteros A, Gómez C, Cannata JB. Staining of bone aluminium: comparison between aluminon and solochrome azurine and their correlation with bone aluminium content. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jan 1;11(3 Suppl 3):80-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.suppl3.80>
24. Andress DL, Maloney NA, Coburn JW, Endres DB, Sherrard DJ. Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Jul 1;65(1):11-6. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-1-11>
25. Barata JD, D'Haese PC, Pires C, Lamberts LV, Simões J, De Broe ME. Low-dose (5mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jan 1;11(1):125-32. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.1.125>
26. Canteros A, Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Gago E, Fernández-Merayo C, Cannata J. Ultrafiltrable aluminium after very low doses of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Jun 1;13(6):1538-42. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.6.1538>
27. Kan W-C, Chien C-C, Wu C-C, Su S-B, Hwang J-C, Wang H-Y. Comparison of low-dose deferoxamine versus standard-dose deferoxamine for treatment of aluminium overload among haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 May;25(5):1604-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp649>
28. Diagnosis and treatment of aluminum overload in endstage renal failure patients. Consensus Conference. Paris, France, 27 June 1992. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8 Suppl 1:1-54.
29. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med*. 1986 Apr 3;314(14):869-73. <https://doi.org/10.1056/NEJM198604033141402>
30. Sherrard DJ, Walker JA, Boykin JL. Precipitation of dialysis dementia by deferoxamine treatment of aluminum related bone disease. *Am J Kidney Dis*. 1988 Aug 1;12(2):P126-30. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(88\)80007-6](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(88)80007-6)
31. Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW. Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: report of an international registry. *Am J Kidney Dis*. 1991 Dec 1;18(6):P660-7. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80606-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80606-8)
32. Van Cutsem JV, Boelaert JR. Effects of desferoxamine, feroxamine and iron on experimental mucormycosis (zygomycosis). *Kidney Int*. 1989 Dec;36(6):1061-8. <https://doi.org/10.1038/ki.1989.301>
33. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G, Slatopolsky E. Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int*. 1983 May;23(5):699-704. <https://doi.org/10.1038/ki.1983.81>
34. Sedman AB, Alfrey AC, Miller NL, Goodman WG. Tissue and cellular basis for impaired bone formation in aluminium related osteomalacia in the pig. *J Clin Invest*. 1987 Jan 1;79(1):86-92. <https://doi.org/10.1172/JCI112813>
35. Malluche HH, Smith AJ, Abreo K, Faugere MC. The use of deferrrioxamine in the management of aluminium accumulation in bone in patients with renal failure. *N Engl J Med*. 1984 Jul 19;311(3):140-4. <https://doi.org/10.1056/NEJM198407193110302>
36. Felsenfeld AJ, Rodrigues M, Coleman M, Ross D, Llach F. Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum associated bone disease. *Kidney Int*. 1989 Jun;35(6):1371-8. <https://doi.org/10.1038/ki.1989.136>
37. Jorgetti V, Ricco-Soeiro NM, Mendes V, Pereira RC, Crivellari ME, Coutis G, et al. Aluminium-related osteodystrophy and desferrioxamine treatment: role of phosphorus. *Nephrol Dial Transplant*. 1994 Jan 1;9(6):668-74. <https://doi.org/10.1093/ndt/9.6.668>
38. Bohrer D, Bertagnolli DC, de Oliveira SMR, do Nascimento PC, de Carvalho LM, Pomblum SG. Drugs as a hidden source of aluminium for chronic renal patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb;22(2):605-11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl569>
39. Drücke TB. Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(2 Suppl 2):13-6. [https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl\\_2.13](https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_2.13)
40. Chappard D, Bizot P, Mabilieu G, Hubert L. Aluminum and bone: review of new clinical circumstances associated with Al(3+) deposition in the calcified matrix of bone. *Morphologie*. 2016 Jun;100(329):95-105. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2015.12.001>
41. de Oliveira SMR, Bertagnolli D, Bohre D, do Nascimento PC, Pomblum SCG, Arantes LC, et al. Serum aluminium: influence of water and food consumed by patients with chronic renal insufficiency on regular hemodialysis treatment. *Braz J Nephrol*. 2005 Sep;27(3):101-9.
42. Cannata-Andia JB. Reconsidering the importance of longterm low-level aluminum exposure in renal failure patients. *Semin Dial*. 2001 Jan-Feb;14(1):5-7. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2001.00002.x>
43. D'Haese PC, De Broe ME. Adequacy of dialysis: trace elements in dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jan 1;11(2 Suppl 2):92-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.suppl2.92>
44. Fernández-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González-Carcedo A, Díaz-Corte C, Andía JBC. Prevention of aluminum exposure through dialysis fluids. Analysis of the last eight years. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Apr;13(3 Suppl 3):78-81. [https://doi.org/10.1093/ndt/13.suppl\\_3.78](https://doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_3.78)
45. Martín JLE, Cannata JB. Evolucion de la concentracion dealuminio en la solucion final de dialisis: estudio multicentrico en centros de dialisis espanoles. *Nefrologia*. 2000 Jul-Aug;20(4):342-7.
46. ANVISA [Internet]. Resolução de diretoria colegiada - rdc nº 11, de 13 de março de 2014. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; [cited 2020 May 26] 2014. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867923/\(1\)RDC\\_11\\_2014\\_COMP.pdf/5e552d92-f573-4c54-8cab-b06efa87036e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867923/(1)RDC_11_2014_COMP.pdf/5e552d92-f573-4c54-8cab-b06efa87036e)